

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3124063号
(P3124063)

(45) 発行日 平成13年1月15日 (2001. 1. 15)

(24) 登録日 平成12年10月27日 (2000. 10. 27)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

B 0 1 J 2/16

A 0 1 N 25/12

A 6 1 K 9/16

47/14

B 0 1 J 2/28

F I

B 0 1 J 2/16

A 0 1 N 25/12

A 6 1 K 9/16

47/14

B 0 1 J 2/28

請求項の数 6 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-116744

(22) 出願日 平成3年4月19日 (1991. 4. 19)

(65) 公開番号 特開平5-237

(43) 公開日 平成5年1月8日 (1993. 1. 8)

審査請求日 平成10年3月4日 (1998. 3. 4)

(31) 優先権主張番号 特願平2-114382

(32) 優先日 平成2年4月28日 (1990. 4. 28)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(73) 特許権者 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 吉岡 稔

京都府向日市森本町上町田13番5号グラ
ンド日光ハイツ東向日203号

(72) 発明者 堀部 秀俊

大阪府豊中市西泉丘1丁目3番7-507号

(72) 発明者 柏原 俊夫

大阪府吹田市千里山松が丘3丁目5番
706号

(74) 代理人 100090686

弁理士 鍛田 充生

審査官 森 健一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粒状物およびその製造方法

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 融点40～80℃の粒状ポリグリセリン脂肪酸エステルと、粉体とを加熱・流動させて得られる粒状物。

【請求項2】 ポリグリセリン脂肪酸エステルのHLB (Hydrophile-lipophile balance) が、1～22である請求項1記載の粒状物。

【請求項3】 粒状ポリグリセリン脂肪酸エステルが球状である請求項1記載の粒状物。

【請求項4】 粉体が、少なくとも薬物活性成分を含む請求項1記載の粒状物。

【請求項5】 粉体が、薬物活性成分である請求項1記載の粒状物。

【請求項6】 融点40～80℃の粒状ポリグリセリン脂肪酸エステルと粉体とを浮遊させて流動層を形成する

2

と共に、前記ポリグリセリン脂肪酸エステルの融点近傍の温度で加熱・流動させて造粒し、冷却する粒状物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、食品、農薬および医薬などの分野において、散剤、顆粒剤や打錠用末などとして好適に使用される粒状物およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 粉体の造粒法として、押し出し造粒法、破碎造粒法、噴霧式造粒法、転動型造粒法、流動層造粒法などが知られている。これらの造粒法により粉体を造粒する場合には、一般に、粉体粒子間の結合を強固にするため、結合剤が併用されている。この結合剤の添加に

際しては、通常、有機溶媒や水が使用される。すなわち、結合剤を有機溶媒や水に溶解して粉体に添加したり、粉末状の結合剤を粉体に添加混合した後、液体を添加している。

【0003】しかしながら、有機溶媒を用いる場合には、作業環境、大気汚染および安全衛生などの点で問題がある。また、水を用いる場合には、水により失活する薬物、例えばタンパク質、抗生物質などを安定に造粒することが困難である。

【0004】前記造粒法の中で、押し出し造粒法や破碎造粒法では、溶媒を用いることなく粉体を造粒できる。しかしながら、押し出し造粒法では、熔融して押出す必要があるため、熱の作用により薬物の活性が損われやすく、その適用範囲が制限される。また、破碎造粒法で得られた粒状物の粒度分布は広く、微粉が発生する。さらには、破碎造粒法による粒状物に、さらに腸溶コーティングなどのコーティングを施す場合には、粒状物の表面が凹凸であるため、均一なコーティングが困難である。

【0005】一方、流動層造粒法に関し、特開昭48-34780号公報には、可塑化可能な粉末状結合剤と、顆粒化する成分との混合物を流動層反応器中で流動させ、加熱して表面が粘着性となった結合剤に前記成分を凝集させる顆粒化方法が開示されている。また、特開昭58-214333号公報には、粉体と、粉粒状の低融点物質との混合物とを流動下で加熱し、低融点物質の熔融過程で粉体を低融点物質に付着させた粒状物が開示されている。特公昭54-20571号公報には、錠剤物質に、作用物質に対して無害な温度で熔融又は軟化する粉末状結合剤を混入し、混合物を流動層で結合剤の融点以上に加熱し、次いで、流動層の気流を中断することなく結合剤の融点以下に冷却する粉末状錠剤物質の顆粒化方法が開示されている。これらの方法では、比較的平滑な表面を有する粒状物を、粉碎工程を経ることなく、非溶媒系で収率よく得ることができる。

【0006】特開昭48-56577号公報には、融点45～100℃を有する粉末状担体1重量部と活性物質もしくは活性物質含有粉末1～9重量部とを用いて直径2～10mmのペレット粒剤を乾燥状態で製造し、得られたペレット粒剤を、高速回転するナイフを有する解砕機を用いて、粉末状担体の融点より5～25℃低い温度で破碎する平均粒径20～65メッシュの粒状物の製造方法が開示されている。この方法では、ペレット粒剤の調製に際して発生する摩擦熱を利用して、粉末状担体を熔融させて活性物質を凝集させ造粒することができ、微粉末の生成が少ない。

【0007】さらに、特開昭51-6869号公報には、粉末状基本物質と、融解性埋封物質とからなる混合物を加温下で乾燥加工して粒子を製造するにあたり、前記混合物を流動ミキサー内で前記埋封物質の融点以下又はこの融点よりも僅に高い温度で凝集させ造粒する粒子

の製造方法が開示されている。この方法では、流動ミキサーを使用して混合物を混合する際、融解性埋封物質に加わる衝突作用と摩擦作用を利用して、外部から熱を加えることなく、融解性埋封物質の表面を粘着性とし、粉末状基本物質を凝集させ造粒している。

【0008】しかしながら、これらの先行文献に記載されている結合剤や低融点物質を用いて薬物を造粒する場合には、結合剤などが結晶多形性を示すため、薬物の溶出性および放出性が低下し易い。また、薬物と結合剤などとの相互作用により薬物が失活し易く、長期に亘り薬物を安定化できない。このような問題は、薬物に限らず、有効成分を含む種々の粉体でも同様に生じる。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、粉体の有効成分を安定に溶出および放出できる粒状物を提供することにある。

【0010】本発明の他の目的は、有効成分との反応を抑制でき、有効成分を長期に亘り安定化できる粒状物を提供することにある。

【0011】本発明のさらに他の目的は、有効成分の放出性および溶出性を制御できる粒状物を提供することにある。

【0012】本発明の他の目的は、より真球に近く、均一なコーティング被膜を効率よく形成できる粒状物を提供することにある。

【0013】本発明のさらに他の目的は、上記の如き優れた特性を有する粒状物を効率よく製造できる方法を提供することにある。

【0014】

【発明の構成】本発明者らは、上記目的を達成すべく、種々検討した結果、ポリグリセリン脂肪酸エステルを用いる場合には、薬物などの放出が安定化し、かつ薬物の失活が著しく抑制されることを見だし、本発明を完成した。

【0015】すなわち、本発明は、融点40～80℃の粒状ポリグリセリン脂肪酸エステルと、粉体とを加熱・流動させて得られる粒状物を提供する。

【0016】また、本発明は、融点40～80℃の粒状ポリグリセリン脂肪酸エステルと粉体とを浮遊させて流動層を形成すると共に、前記ポリグリセリン脂肪酸エステルの融点近傍の温度で加熱・流動させて造粒し、冷却する粒状物の製造方法を提供する。

【0017】なお、ポリグリセリン脂肪酸エステルが混合物である場合、明瞭な融点を示さず、特定の温度で軟化する場合があるが、本明細書において、「融点」とは、このような混合物が示す軟化温度をも含む意味に用いる。

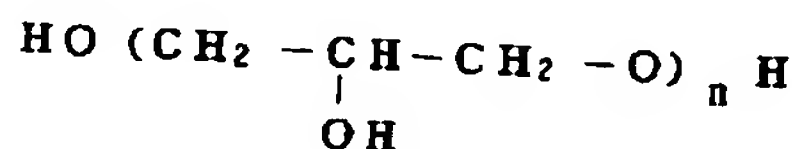
【0018】ポリグリセリン脂肪酸エステルは、ポリグリセリンと脂肪酸とのエステルである限り、モノエステル、ジエステルまたはポリエステルのいずれであっても

よい。ポリグリセリン脂肪酸エステルは、硬化油などと異なり、結晶多形性を示さず、しかも、薬物などの有効成分との相互作用が殆どないという特性を有する。

【0019】ポリグリセリンは、「1分子中にn個（環状）～n+2個（直鎖・分枝状）の水酸基と、n-1個（直鎖・分枝状）～n個（環状）のエーテル結合を有する多価アルコール」[“ポリグリセリンエステル” 阪本薬品工業株式会社編集、発行（1986年5月2日）第12頁]であり、例えば下記式

【0020】

【化1】



（式中、nは重合度を示し、2以上の整数である）で表される化合物などが使用できる。nは、通常、2～50、好ましくは2～20、さらに好ましくは2～10である。なお、ポリグリセリンは、直鎖状に限らず、分岐していてもよい。

【0021】このようなポリグリセリンの具体例としては、例えば、ジグリセリン、トリグリセリン、テトラグリセリン、ペンタグリセリン、ヘキサグリセリン、ヘプタグリセリン、オクタグリセリン、ノナグリセリン、デカグリセリン、ペンタデカグリセリン、エイコサグリセリン、トリアコンタグリセリンなどが挙げられる。これらのポリグリセリンの中で、例えば、テトラグリセリン、ヘキサグリセリン、デカグリセリンなどが繁用される。

【0022】また、脂肪酸には、例えば、炭素数8～40、好ましくは12～22の飽和または不飽和高級脂肪酸などが含まれる。このような脂肪酸としては、例えば、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸、リシノール酸、カプリル酸、カプリン酸、ベヘニン酸などが挙げられる。これらの脂肪酸の中で、例えば、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、リシノール酸などが好ましい。

【0023】ポリグリセリン脂肪酸エステルの具体例としては、例えば、カプリル酸モノ（デカ）グリセリド、カプリル酸ジ（トリ）グリセリド、カプリン酸ジ（トリ）グリセリド、ラウリン酸モノ（テトラ）グリセリド、ラウリン酸モノ（ヘキサ）グリセリド、ラウリン酸モノ（デカ）グリセリド、オレイン酸モノ（テトラ）グリセリド、オレイン酸モノ（ヘキサ）グリセリド、オレイン酸モノ（デカ）グリセリド、オレイン酸ジ（トリ）グリセリド、オレイン酸ジ（テトラ）グリセリド、オレイン酸セスキ（デカ）グリセリド、オレイン酸ペンタ（テトラ）グリセリド、オレイン酸ペンタ（ヘキサ）グリセリド、オレイン酸デカ（デカ）グリセリド、リノール酸モノ（ヘプタ）グリセリド、リノール酸ジ（トリ）

グリセリド、リノール酸ジ（テトラ）グリセリド、リノール酸ジ（ヘキサ）グリセリド、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸モノ（ヘキサ）グリセリド、ステアリン酸モノ（デカ）グリセリド、ステアリン酸トリ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸トリ（ヘキサ）グリセリド、ステアリン酸セスキ（ヘキサ）グリセリド、ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸ペンタ（ヘキサ）グリセリド、ステアリン酸デカ（デカ）グリセリド、パルミチン酸モノ（テトラ）グリセリド、パルミチン酸モノ（ヘキサ）グリセリド、パルミチン酸モノ（デカ）グリセリド、パルミチン酸トリ（テトラ）グリセリド、パルミチン酸トリ（ヘキサ）グリセリド、パルミチン酸セスキ（ヘキサ）グリセリド、パルミチン酸ペンタ（テトラ）グリセリド、パルミチン酸ペンタ（ヘキサ）グリセリド、パルミチン酸デカ（デカ）グリセリドなどが挙げられる。

【0024】好ましいポリグリセリン脂肪酸エステルは、例えば、ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド（例えば、阪本薬品工業（株）製、商品名PS-310など）、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド（例えば、阪本薬品工業（株）製、商品名MS-310など）、ステアリン酸ペンタ（ヘキサ）グリセリド（例えば、阪本薬品工業（株）製、商品名PS-500など）、ステアリン酸セスキ（ヘキサ）グリセリド（例えば、阪本薬品工業（株）製、商品名SS-500など）、ステアリン酸モノ（デカ）グリセリドなどである。

【0025】これらのポリグリセリン脂肪酸エステルは、1種または2種以上の混合物として用いられる。

【0026】ポリグリセリン脂肪酸エステルの融点は40～80℃、好ましくは40～60℃程度である。

【0027】ポリグリセリン脂肪酸エステルの分子量は、通常、200～5000、好ましくは300～2000である。HLB（Hydrophile-lipophile balance; 親水性親油性バランス）は1～22、好ましくは1～15のものが用いられ、HLBを調整することにより、粉体の有効成分の溶出性を制御できる。すなわち、HLBの大きなポリグリセリン脂肪酸エステルを用いると、粉体の有効成分の放出性および溶出性が高くなり、HLBの小さなポリグリセリン脂肪酸エステルを用いると、粉体の有効成分の放出性および溶出性が低くなる。HLBは、HLBの異なる二種以上のポリグリセリン脂肪酸エステルを混合して調整してもよい。

【0028】ポリグリセリン脂肪酸エステルは、脂質と共に使用することも可能である。脂質としては、製剤などの用途に応じて許容しうる水不溶性物質が使用される。好ましい脂質の軟化点または融点は、40～120℃、特に40～90℃程度である。

【0029】脂質の具体例としては、例えば、ヒマシ油、綿実油、大豆油、菜種油、牛脂などの油脂の硬化

油；蜜ロウ、カルナバロウ、鯨ロウ、レシチン、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス；ステアリン酸、パルミチン酸などの脂肪酸、またはナトリウム塩、カリウム塩などの脂肪酸塩；ステアリルアルコール、セチルアルコールなどの脂肪アルコール；グリセライドなどが挙げられる。これらの脂質の中で、例えば、硬化綿実油、硬化ヒマシ油、硬化大豆油、カルナバロウ、マイクロクリスタリンワックス、ステアリン酸、ステアリルアルコールなどが好ましい。

【0030】ポリグリセリン脂肪酸エステルに対する脂質の割合は、通常、ポリグリセリン脂肪酸エステル100重量部に対して、脂質100重量部以下であり、上記範囲内で適宜選択できる。

【0031】本発明においては、ポリグリセリン脂肪酸エステルに粉体を多量に付着乃至包含させると共に、ポリグリセリン脂肪酸エステルの形状および粒径に対応した粒状物を得るため、粒状、好ましくは球状のポリグリセリン脂肪酸エステルが使用される。球状のポリグリセリン脂肪酸エステルを用いる場合には、流動造粒により多量の、例えば粒状物全体のうち80重量%程度の粉体を混入でき、かつ表面が比較的平滑で、しかも粒度分布の狭い球状の粒状物を得ることができる。場合によっては、粉体は粒状物全体のうち80重量%以上、例えば85重量%程度混入できる。球状のポリグリセリン脂肪酸エステルを使用すると、より真球に近い粒状物が得られ、この粒状物に、腸溶コーティングなどにより均一なコーティング被膜を効率よく形成できる。従って、本発明の粒状物には、コーティング、好ましくは腸溶コーティングが施されていてもよい。

【0032】球状のポリグリセリン脂肪酸エステルは、例えば、噴霧冷却などにより得ることができる。噴霧冷却は、例えば、アルミニウム製の回転ディスクを回転させ、回転中のディスク上へ、融点以上に加熱して溶融したポリグリセリン脂肪酸エステルを滴下することにより行なうことができる。回転ディスクの大きさは、特に制限されないが、例えば、直径5～100cm、好ましくは10～20cm程度である。また、回転ディスクの回転速度およびポリグリセリン脂肪酸エステルの滴下速度は、所望する粉体の径などに応じて決定できる。回転ディスクの回転速度は、通常、10～6000回転/分、好ましくは900～6000回転/分、さらに好ましくは1000～3000回転/分程度である。ポリグリセリン脂肪酸エステルは、一定流速下、例えば、2～200g/分、好ましくは5～100g/分程度の速度で滴下することができる。

【0033】粒状ポリグリセリン脂肪酸エステルの粒径は、所望する粒状物の粒径に応じて選択でき特に制限されないが、通常、10～150メッシュ、好ましくは25～100メッシュ程度である。

【0034】前記粒状のポリグリセリン脂肪酸エステル

により造粒する粉体は、粒状物の用途に応じて選択でき、例えば、飼料および食品と、各種のビタミン類、ミネラル類、アミノ酸類などのそれらの添加物、殺虫剤、殺菌剤などの農薬、人間を含む動物に適用される抗生物質、化学療法剤などを含む各種疾患の治療・予防用医薬などの種々の材料が使用できる。好ましい粉体は、農薬、医薬などの少なくとも薬物活性成分を含んでいる。より好ましい成分は、医薬成分である。粉体として、薬物活性成分を含む粉体や、薬物活性成分からなる粉体を用いる場合には、前記ポリグリセリン脂肪酸エステルが結晶多形性を示さないため、薬物を安定して溶出させ放出させることができる。また、ポリグリセリン脂肪酸エステルとの相互作用が生じないため、薬物の活性を長期に亘り維持できる。

【0035】本発明においては、流動層造粒法により造粒するので、粉体は、その融点の如何に拘らず使用できる。また、粒状のポリグリセリン脂肪酸エステルには、流動造粒に先立って、予め粉体成分の一部、好ましくは比較的融点の低い粉体成分が含有されていてもよい。粉体成分の一部を粒状のポリグリセリン脂肪酸エステルに予め含有させる場合、粉体成分は、粉体の造粒を妨げない範囲で含有させることができる。好ましい粉体は、薬物活性成分を含んでいる。薬物活性成分の種類は特に制限されず、前記より明らかなように、比較的融点の高い医薬、比較的融点の低い医薬、およびペプチドやタンパク質などのいずれも使用できる。

【0036】比較的融点の高い医薬（例えば、融点約121℃以上）としては、例えば、塩酸フェニルプロパノールアミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸フェニレフリン、テオフィリン、カフェイン、塩酸プロカイナムイド、スルファニルアミド、セファレキシン、アンピシリン、モルシドミン、インドメタシン、スルフィソキサゾール、スルファダイアジン、ディアゼパム、バルプロ酸、硫酸キニジン、アスピリン、3, 4-ジヒドロ-2, 8-ジイソプロピル-3-チオキソ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-4-アセティックアシッド、塩酸デラプリル、イプリフラボン、トレピブトン、N-エチル-N-デメチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール、2, 2'-[(2-アミノエチル)イミノ]ジエタノールビス(ブチルカルバメート)ジハイドロクロライド、塩酸セフォチアムヘキサチルなどが挙げられる。

【0037】比較的融点の低い医薬（例えば、融点が約0～120℃、好ましくは約40～120℃程度）としては、例えば、硝酸イソソルバイド、ケトプロフェン、シクランデレート、イデベノン〔すなわち、6-(10-ヒドロキシデシル)-2, 3-ジメトキシ-5-メチル-1, 4-ベンゾキノン〕などが挙げられる。

【0038】また、ペプチドやタンパク質としては、例えば、インスリン、バソプレッシン、インターフェロ

ン、 $1L-2$ 、ウロキナーゼ、 $aFGF$ 、 $bFGF$ などが挙げられる。

【0039】これらの前記薬物活性成分は、必要に応じて二種以上使用できる。

【0040】また、粉体としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、結晶セルロース（アビセルなど）、粉糖、ステアリン酸マグネシウムなどの賦形剤；澱粉、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤；カルボキシメチルセルロースカルシウム、 L -ヒドロキシプロピルセルロース（以下、 L -HPCと称することがある）などの崩壊剤；着色剤；矯味剤；吸着剤；防腐剤；湿潤剤；帯電防止剤；崩壊延長剤などが使用できる。これらの粉体は、前記薬物活性成分と共に希釈剤として使用するのが好ましい。

【0041】前記ポリグリセリン脂肪酸エステルと粉体との割合は、所望する粒状物の粒径および薬物活性成分の含有量などに応じて設定できるが、通常、ポリグリセリン脂肪酸エステル100重量部に対して、粉体10～1000重量部、好ましくは50～500重量部である。

【0042】加熱・流動による造粒は、慣用の流動層造粒法に従って行なうことができる。この造粒法による加熱温度は、前記ポリグリセリン脂肪酸エステルの融点近傍、好ましくはポリグリセリン脂肪酸エステルの融点から、融点を 5°C 下まわる温度範囲である。加熱温度が高過ぎる場合には、粒状ポリグリセリン脂肪酸エステル同士が融着して合体し、粒度分布の広い粒状物となり易く、低い場合には、粒状ポリグリセリン脂肪酸エステルにより粉体を造粒するのが困難である。

【0043】造粒は、粒状ポリグリセリン脂肪酸エステルと粉体とを浮遊させて流動層を形成すると共に、所定の温度で加熱・流動させることにより行なうことができる。流動層内で浮遊する粉体粒子の有無により、造粒が完了したか否かを確認できる。造粒後、通常、粒状物は流動下で冷却される。

【0044】このような流動層造粒法で造粒する場合には、有機溶媒を用いる必要がないので、大気汚染の虞がなく、また作業環境を改善できる。また、水を用いる必要がないので、水に対して不安定な薬物も含めて広い範囲の粉体に適用できる。さらには、製造工程が簡便であるため、特別な装置を必要とせず、効率よく造粒できる。

【0045】このようにして得られた本発明の粒状物は、通常、細粒又は顆粒状である。

【0046】なお、本発明の粒状物を走査型電子顕微鏡で観察すると、通常、ポリグリセリン脂肪酸エステルの形状に対応した形状であり、粉体が、粒状のポリグリセリン脂肪酸エステルに少なくとも部分的に埋設して、好

ましくは内包されて一体化しているようである。

【0047】本発明の粒状物は、そのまま散剤、顆粒剤として使用でき、また、錠剤、糖衣錠、カプセル剤などの打錠用末などとしても使用できる。本発明の粒状物は、特に腸溶コーティングなどのコーティングを施した製品を得たい場合に好都合に適用できる。

【0048】

【発明の効果】本発明の粒状物は、特定の融点を有するポリグリセリン脂肪酸エステルを用いるので、粉体の有効成分を安定に溶出および放出できると共に、有効成分と何ら反応することなく、有効成分を長期に亘り安定化できる。

【0049】また、本発明の粒状物では、ポリグリセリン脂肪酸エステルのHLBを調整することにより、有効成分の放出性および溶出性を制御できる。

【0050】さらに、本発明の粒状物が、より真球に近い形状である場合には、均一なコーティング被膜を効率よく形成できる。

【0051】本発明の製造方法によれば、上記の如き優れた特性を有する粒状物を効率よく製造できる。

【0052】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はかかる実施例にのみ限定されるものではない。

【0053】実施例1

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセライド（阪本薬品工業（株）製、商品名PS-310）500gに、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセライド（阪本薬品工業（株）製：MS-310）500gを添加し、 90°C に加温、溶融し、2000rpmで回転している直径15cmのアルミニウム製ディスクに20g/分の速度で滴下することにより、42メッシュの櫛を通過し、かつ60メッシュの櫛を通過しない（以下、42/60Mと略記する）球形のポリグリセリン脂肪酸エステルを得た。

【0054】前記42/60Mのポリグリセリン脂肪酸エステル50g、および乳糖200gを流動造粒機（富士産業（株）製、FD-3S型）に投入し、給気温度を 54°C に設定して加熱流動させ、流動層内で浮遊する乳糖粒子がなくなったことを確認してから、熱源を停止して冷却することにより、顆粒を得た。なお、上記給気温度は、ポリグリセリン脂肪酸エステルを軟化させるのに十分な温度である。また、得られた顆粒において、乳糖は球形のポリグリセリン脂肪酸エステルに付着、包含されていた。得られた顆粒の粒度分布は次の通りであった。

| | |
|--------------|----------|
| 【0055】12/24M | 1. 3重量% |
| 24/35M | 84. 3重量% |
| 35/60M | 5. 6重量% |
| 60/80M | 1. 8重量% |
| 80M以下 | 7. 0重量% |

実施例2

ディスクの回転数を3000rpmに制御する以外、実施例1と同様にして、60/80Mの球形のポリグリセリン脂肪酸エステルを調製した。

【0056】得られた60/80Mのポリグリセリン脂肪酸エステル50gと、トウモロコシデンプン150gとを用い、実施例1と同様に操作することにより細粒を得た。細粒の粒度分布は次の通りであった。

| | |
|--------------|---------|
| 【0057】24/32M | 1.9重量% |
| 32/48M | 84.5重量% |
| 48/60M | 6.5重量% |
| 60/80M | 6.5重量% |
| 80M以下 | 0.6重量% |

実施例3

実施例2で得られた60/80Mのポリグリセリン脂肪酸エステル300gと、結晶セルロース（旭化成工業（株）、アビセル）150gとを用い、実施例1と同様に操作して顆粒を得た。顆粒の粒度分布は次の通りであった。

| | |
|--------------|---------|
| 【0058】24/32M | 32.6重量% |
| 32/48M | 46.0重量% |
| 48/60M | 10.5重量% |
| 60/80M | 6.9重量% |
| 80M以下 | 4.0重量% |

実施例4

実施例2で得られた60/80Mのポリグリセリン脂肪酸エステル100gと、アトマイザー粉碎した白糖500gとを用い、実施例1と同様に操作して顆粒を得た。顆粒の粒度分布は次の通りであった。

| | |
|--------------|---------|
| 【0059】24/32M | 0.6重量% |
| 32/48M | 69.8重量% |
| 48/60M | 27.7重量% |
| 60/80M | 1.5重量% |
| 80M以下 | 0.4重量% |

実施例5

実施例2で得られた60/80Mのポリグリセリン脂肪酸エステル100g、トウモロコシデンプン260g、およびN-エチル-N-デメチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール40gを用い、実施例1と同様に操作することにより、細粒を得た。細粒の粒度分布は次の通りであった。

| | |
|--------------|---------|
| 【0060】24/32M | 1.3重量% |
| 32/42M | 73.0重量% |
| 42/60M | 20.5重量% |
| 60/80M | 2.8重量% |
| 80M以下 | 2.4重量% |

得られた細粒の薬物はその安定性に優れていた。

【0061】実施例6

ディスクの回転数を1000rpmに制御する以外、実施例1と同様にして、32/42Mの球状のポリグリセリ

ン脂肪酸エステルを調製した。

【0062】得られた32/42Mのポリグリセリン脂肪酸エステル100gと、L-HPC100g〔ヨーロッパ特許第281822号公報に記載の実施例1により製造されたbFGF（リコンビナントヒト塩基性線維芽細胞成長因子ムテインCS23）を100mg含有〕とを用いて、実施例1と同様に操作することにより、顆粒を得た。

【0063】得られた顆粒のbFGFはその安定性が優れていた。

【0064】実施例7

実施例2で得られた60/80Mのポリグリセリン脂肪酸エステル50gと、塩酸フェニルプロパノールアミン150gとを用い、実施例1と同様に操作することにより、細粒を得た。

【0065】得られた細粒の塩酸フェニルプロパノールアミンはその安定性に優れていた。

【0066】実施例8

実施例2で得られた60/80Mのポリグリセリン脂肪酸エステル50gと、2,2'-[(2-アミノエチル)イミノ]ジエタノールビス(ブチルカルバメート)ジハイドロクロライド150gとを用い、実施例1と同様に操作することにより、細粒を得た。

【0067】得られた細粒において、2,2'-[(2-アミノエチル)イミノ]ジエタノールビス(ブチルカルバメート)ジハイドロクロライドは安定性に優れていた。実施例9

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセライド(阪本薬品工業(株)製、商品名PS-310)498gに、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセライド(阪本薬品工業(株)製、商品名MS-310)498g及びイデベノン、すなわち6-(10-ヒドロキシデシル)-2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノン4gを添加して、90℃に加温、溶解し、3000rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに20g/分の速度で滴下し、60/80Mの薬物を含む球形のポリグリセリン脂肪酸エステルを得た。

【0068】得られたポリグリセリン脂肪酸エステル80gと、トウモロコシデンプン220gとを用い、実施例1と同様に操作することにより、細粒を得た。

【0069】得られた細粒において、実験例1に示すように、イデベノンは安定性に優れていた。

【0070】比較例

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセライドおよびステアリン酸モノ(テトラ)グリセライドに代えて、ステアリン酸(和光純薬工業(株)製)996gを用いる以外、実施例9と同様に操作することにより、細粒を得た。

【0071】実験例1

実施例9で得られた細粒および比較例で得られた細粒

を、40℃、50℃、60℃で、それぞれ表1に示す期間保存した後、薬物（イデベノン）の含量を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により調べた。その結果を表1に示す。表中、数値は、細粒製造直後のイデベノ

表1

| 保存温度 | 保存期間 | 薬物残存率 | |
|------|------|-------|------|
| | | 実施例9 | 比較例 |
| 60℃ | 2週間 | 100.0 | 75.8 |
| | 4週間 | 100.0 | 57.5 |
| 50℃ | 2週間 | 100.0 | 89.0 |
| | 4週間 | 100.0 | 81.1 |
| 40℃ | 7週間 | 100.0 | 95.5 |

表1より、ポリグリセリン脂肪酸エステルを用いた細粒は、ステアリン酸を用いた細粒に比べて、薬物の失活がなくその安定性が高い。

【0073】実験例2

実施例5で得られた細粒200gに、腸溶性コーティング剤であるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（信越化学工業（株）、HP-55S）100gをコーティングし、腸溶性細粒剤を調製した。得られた腸溶性細粒剤を40℃に保存し、保存期間の経過に伴う薬物の溶出率を、次のようにして測定した。

【0074】溶出率の測定は、第十一改定日本薬局方の溶出試験法第2法（パドル法）に準じて、パドル回転数

の含量を100としたとき、測定時に細粒に残存している薬物の百分率を示す。

【0072】

【表1】

20

100rpmで行なった。腸溶性細粒剤を0.1N塩酸750mlに1時間溶出した後、0.2Mリン酸三ナトリウム250mlを加えてpH6.8とし、溶出試験を行った。リン酸三ナトリウムの添加時を時間0分として、経時的にサンプリングし、HPLCにて薬物濃度を測定した。当初の腸溶性細粒剤中の薬物含有量を100としたとき、測定時に溶出した薬物の百分率を溶出率として算出した。腸溶性細粒剤の保存期間および溶出時間とともに、結果を表2に表す。

【0075】

【表2】

表2

| | | 薬物溶出率 | | | | |
|---------|------|-------|------|------|------|------|
| 溶出時間（分） | | 0 | 5 | 15 | 30 | 60 |
| 製造直後 | | 0 | 25.6 | 42.1 | 59.0 | 79.6 |
| 40℃ | 保存期間 | | | | | |
| | 1週間 | 0 | 25.9 | 45.4 | 63.7 | 83.4 |
| | 2週間 | 0 | 25.8 | 50.0 | 69.1 | 85.9 |
| | 4週間 | 0 | 25.4 | 44.1 | 60.7 | 83.4 |
| | 12週間 | 0 | 23.5 | 47.5 | 58.5 | 81.7 |

表2より、本発明に従って得られた腸溶性細粒剤は、40℃の加速試験条件下で12週間に亘って保存しても、腸溶性を保ち、pH6.8での溶出性は製造直後の腸溶性細粒剤と何ら変わるところがなかった。

【0076】実施例10～12

ステアリン酸モノ（テトラ）グリセライド（阪本薬品工業（株）製、商品名MS-310、HLB=8.4）と、ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセライド（阪本

50

薬品工業（株）製、商品名PS-310、HLB=2.6）との割合を、MS-310/PS-310=500g/500g（実施例10）、300g/700g（実施例11）、100g/900g（実施例12）とする以外、実施例2と同様にして3種類の60/80Mの球形のポリグリセリン脂肪酸エステルを調製した。

【0077】得られた60/80Mのポリグリセリン脂肪酸エステル150g、トウモロコシデンブン390

g、および (±) - 7 - (3, 5, 6 - トリメチルー
1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イル) - 7 - フェニルヘプ
タン酸 6 0 g を用い、実施例 1 と同様に操作すること
により、3 種類の細粒を得た。

【0 0 7 8】実験例 3
実施例 1 0 ~ 1 2 で得た 3 種類の細粒の溶出率をそれぞれ

表 3

| | 薬物溶出率 | | | | | | |
|----------|-------|------|------|------|------|------|------|
| 溶出時間 (分) | 5 | 1 0 | 1 5 | 2 0 | 3 0 | 4 5 | 6 0 |
| 細 粒 | | | | | | | |
| 実施例 1 0 | 55.8 | 70.8 | 77.9 | 83.4 | 92.0 | 97.6 | 99.8 |
| 実施例 1 1 | 87.0 | 47.2 | 52.6 | 56.6 | 81.5 | 67.5 | 70.8 |
| 実施例 1 2 | 88.8 | 86.1 | 41.8 | 44.8 | 50.7 | 55.8 | 57.7 |

上記結果より、ポリグリセリン脂肪酸エステルの H L B
を変化させることにより、細粒からの薬物の溶出速度を

れ測定した。溶出率の測定は、第十一改定日本薬局方の
溶出試験法第 2 法 (パドル法) に準じて、パドル回転数
1 0 0 rpm で行い、経時的にサンプリングし、濾過した
液の吸光度より溶出率を算出した。結果を表 3 に示す。

【0 0 7 9】
【表 3】

任意に調整できた。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷
// C 1 1 B 15/00

識別記号

F I
C 1 1 B 15/00

(56) 参考文献 特開 昭 58 - 214333 (J P , A)
特開 昭 60 - 92213 (J P , A)

(58) 調査した分野 (Int . Cl .⁷ , D B 名)
B01J 2/16
B01J 2/28
A01N 25/12
A61K 9/16
A61K 47/14



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Publication number: **0 455 391 B1**

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

- (45) Date of publication of patent specification: **12.10.94** (51) Int. Cl.⁵: **A61K 9/16, A61K 47/14, A61K 9/52**
- (21) Application number: **91303569.7**
- (22) Date of filing: **22.04.91**

The file contains technical information submitted after the application was filed and not included in this specification

- (54) Granulated preparations and method of producing the same.

- (30) Priority: **28.04.90 JP 114382/90**
- (43) Date of publication of application: **06.11.91 Bulletin 91/45**
- (45) Publication of the grant of the patent: **12.10.94 Bulletin 94/41**
- (84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE
- (56) References cited:
EP-A- 0 368 247
DE-A- 3 224 619
JP-A-58 214 333
JP-A-59 044 327

CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 16, 1984, Columbus, Ohio, US;

abstract no. 137025, 'Increasing the bioavailability of water-insoluble drugs' page 391 ;column 1 ; & JP59051214 (TaihoPharmaceutical co ltd)

- (73) Proprietor: **Takeda Chemical Industries, Ltd. 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, OSAKA (JP)**

- (72) Inventor: **Yoshioka, Minoru 203, 13-5 Kamimachida Morimoto-cho Mukoo, Kyoto 617 (JP)**
Inventor: **Kashihara, Toshio 5-706, Senriyamamatsugaoka 3-chome, Suita Osaka 565 (JP)**
Inventor: **Horibe, Hidetoshi 7-507, 3 Nishiizumigaoka 1-chome, Toyonaka Osaka 560 (JP)**

- (74) Representative: **Horton, Sophie Emma et al Elkington and Fife Prospect House 8 Pembroke Road Sevenoaks, Kent TN13 1XR (GB)**

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid (Art. 99(1) European patent convention).

Description

FIELD OF THE INVENTION

5 This invention relates to a method for producing granulated preparations which can suitably be used as powders, granules or fine granules or for tablet manufacture in the food, agrochemical, pharmaceutical and other fields.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 For granulating powders, methods are known, for example the extrusion method, crushing method, spraying method, rolling method and fluidized-bed method. In granulating powders by these methods, a binder is generally used for intensifying the bonding among powder particles. In adding such a binder, an organic solvent or water is generally used. Thus, a solution of the binder in said organic solvent or water is
15 added to said powder or, alternatively, the binder is added, in its powder form, to said powder, followed by addition of a solvent.

However, the use of organic solvents causes problems from the viewpoints of working environment, air pollution, safety and health, among others. On the other hand, the use of water makes it difficult to stably granulate compositions containing a medicinal substance which can be readily inactivated by water, for
20 example a protein or antibiotic.

Among the granulation methods mentioned above, extrusion methods and crushing methods can granulate without using any solvent. However, the extrusion granulation method involves melting of the powders and the heat applied may readily inactivate the medicinal substances contained therein. This limits the range of application of said method. The granulation method essentially comprising crushing gives a
25 broad grain size distribution to the granulated preparations and at the same time leads to dust (fine powder) formation. Furthermore, the granulated preparations produced by the crushing method have uneven grain surfaces and therefore, with them, it is difficult to achieve uniform coating, in particular uniform enteric coating.

On the other hand, with regard to the fluidized-bed granulation method, Japanese Patent laid open No.
30 34780/1973 discloses a granulation method which comprises fluidizing and heating a mixture of a plasticizable powder binder and an ingredient to be granulated, in a fluidized-bed reactor for causing adhesion or aggregation of said ingredient to or on the binder particle surface that has become sticky as a result of heating. Japanese Patent laid open No. 214333/1983 discloses granulated preparations produced by heating a mixture of a powder and a powdery/granular low-melting substance in a fluidized state for
35 causing adhesion of the powder to the low-melting substance in the process of melting thereof. Japanese Patent Publication No. 20571/1979 discloses a method of granulating a powder tablet ingredient which comprises admixing the tablet ingredient with a powdery binder capable of melting or softening at a temperature inert to said ingredient, heating the resulting mixture in a fluidized bed at a temperature not lower than the melting point of the binder and then cooling the mixture to a temperature lower than the
40 melting point of the binder without interrupting the air stream in the fluidized bed. These methods can give granulated preparations with relatively smooth surfaces in good yields in a solvent-free system without any step of crushing.

Japanese Patent laid open No. 56577/1973 discloses a method of producing granulated preparations with an average grain size of 20-60 mesh which comprises preparing pellet grains, 2-10 mm in diameter, in
45 a dry state using 1 part by weight of a powdery carrier having a melting point of 45-100 °C and 1-9 parts by weight of an active ingredient or an active ingredient-containing powder and crushing the resulting pellet grains at a temperature lower than the melting point of the powdery carrier by 5 to 25 °C using a crusher equipped with a knife rotating at a high speed. This method can give granulated preparations by utilizing the frictional heat generated on the occasion of pellet granulated preparation for melting the powdery carrier
50 to thereby cause aggregation of the active ingredient, without severe dust formation.

Furthermore, Japanese Patent laid open No. 6869/1976 discloses a method of producing grains which comprises, producing grains by drying and processing a mixture composed of a basic powdery substance and a meltable embedding substance under heating, causing said mixture to aggregate in a fluid mixer at a temperature not higher than the melting point of said embedding substance or at a temperature slightly
55 higher than said melting point. In this method, the surface of the meltable embedding substance is rendered sticky by utilizing the actions of collision and friction as exerted on said meltable embedding substance in the step of mixing the mixture in the fluid mixer, whereby the basic powdery substance is allowed to aggregate on said surface without applying any external heat.

However, drug-containing granulated preparations produced by using those binders or low-melting substances that are described in the prior art documents cited above tend to show decreased drug dissolution or release due to the crystal polymorphism which the binders or the like exhibit. Furthermore, the drugs are readily inactivated upon interaction between the drugs and the binders and the like, hence, the drugs cannot be stabilized for a prolonged period of time. Not only drugs but also various active ingredient-containing powders encounter these problems.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, it is an object of the invention to provide a method of producing granulated preparations capable of stably allowing dissolution and release of an active ingredient contained in the starting powder.

Another object of the invention is to provide a method of producing granulated preparations capable of inhibiting the reaction of the active ingredient contained therein and thus stabilizing said active ingredient for a long period.

It is still another object of the invention to provide a method of producing granulated preparations conducive to controlled dissolution and release of active ingredients.

A further object of the invention is to provide a method of producing granulated preparations closer to spheres in form and capable of being coated uniformly and efficiently.

A still further object of the invention is to provide a method of producing granulated preparations having such advantageous characteristics as mentioned above in an efficient manner.

As a result of intensive investigations made by the present inventors in an attempt to achieve the above objects, the present inventors found that the use of polyglycerol fatty acid esters leads to stabilization of drug or active ingredient release and to marked inhibition of drug or active ingredient inactivation. The present invention has been completed based on these findings.

Thus, the invention provides a method of producing granulated preparations which comprises heating and fluidizing a granular polyglycerol fatty acid ester with a melting point of 40 to 80 °C together with a powder.

The "polyglycerol fatty acid ester" is, for example, an ester of polyglycerol having a polymerization degree of 2 to 50 with a saturated or unsaturated higher fatty acid containing 8 to 40 carbon atoms. Preferred species of the polyglycerol fatty acid ester includes, among others, tetraglycerol pentastearate, tetraglycerol monostearate, hexaglycerol pentastearate, hexaglycerol sesquistearate and decaglycerol monostearate. When the polyglycerol fatty acid ester is spherical, spherical granulated preparations are obtained and these are uniformly coated with enteric coating or other coating compositions.

The powder contains at least one of feeds, feed additives, foods, food additives, agrochemicals, drugs, excipients, binders, disintegrators, coloring agents, corrigents or flavors, adsorbents, preservatives, wetting agents, antistatic agents and disintegration retarders. Powders containing at least one pharmacologically active ingredient and powders each consisting of a pharmacologically active substance are preferably used.

The polyglycerol fatty acid ester contained in the granulated preparations mentioned above shows no crystal polymorphism, allows stable release and dissolution of the active ingredient of the powder and inhibits the inactivation of the active ingredient. The dissolution and release of the active ingredient from the granules can be adjusted by varying the HLB (hydrophile-lipophile balance) of the polyglycerol fatty acid ester. The HLB of the polyglycerol fatty acid ester can be selected within the range of 1 to 22. Alternatively, two or more polyglycerol fatty acid esters may be used for HLB adjustment.

The proportions of the polyglycerol fatty acid ester and powder are such that the powder amounts to 10-1,000 parts by weight per 100 parts by weight of the polyglycerol fatty acid ester.

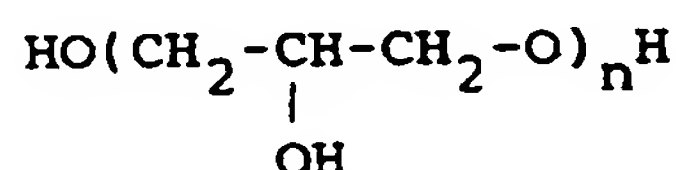
The granulated preparations can be prepared by the fluidized-bed granulation method. According to this method, a granular polyglycerol fatty acid ester with a melting point of 40 to 80 °C and a powder are floated for fluidized bed formation, heating and floating the resulting mixture at a temperature in the neighborhood of the melting point of said polyglycerol fatty acid ester, preferably at a temperature from the melting point of said ester to a temperature lower by 5 °C than said melting point, for achieving granulation, and then cooling the resulting granulated preparation. Dropping of a molten polyglycerol fatty acid ester onto a rotating disk gives spheres of the polyglycerol fatty acid ester.

In cases where the polyglycerol fatty acid ester is a mixture, it does not show a distinct melting point but softens at a specific temperature in some instances. The term "melting point" as used herein includes, within the meaning thereof, the softening point of such mixture as well.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The polyglycerol fatty acid ester may be a mono-ester, diester or polyester. Unlike hardened oils and the like, polyglycerol fatty acid esters show no crystal polymorphism and are further characterized in that they will hardly interact with drugs or other active ingredients.

Polyglycerol is a "polyhydric alcohol containing in each molecule thereof n (when cyclic) to n + 2 (when straight-chained or branched) hydroxyl groups and n-1 (when straight-chained or branched) to n (when cyclic) ether bonds" ("Polyglycerol Esters" edited by Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd., Japan, published May 2, 1986, page 12). Thus, for instance, compounds of the general formula



wherein n is the degree of polymerization and is an integer not less than 2, may be used. Generally, n is 2 to 50, preferably 2 to 20, more preferably 2 to 10. The polyglycerol may be branched as well as straight-chained.

Typical examples of such polyglycerols are diglycerol, triglycerol, tetraglycerol, pentaglycerol, hexaglycerol, heptaglycerol, octaglycerol, nonaglycerol, decaglycerol, pentadecaglycerol, eicosaglycerol and triacontaglycerol, among others. Among these, tetraglycerol, hexaglycerol, decaglycerol and the like are used most frequently.

The fatty acid includes, among others, saturated or unsaturated higher fatty acids containing 8 to 40, preferably 12 to 22, carbon atoms. As such fatty acids, there may be mentioned, for example, palmitic acid, stearic acid, oleic acid, linolic acid, linolenic acid, myristic acid, lauric acid, ricinolic acid, caprylic acid, capric acid and behenic acid. Among these fatty acids, stearic acid, oleic acid, lauric acid and ricinolic acid, for instance, are preferred.

As typical examples of the polyglycerol fatty acid ester, there may be mentioned decaglycerol monocaprylate, triglycerol dicaprylate, triglycerol dicaprate, tetraglycerol monolaurate, hexaglycerol monolaurate, decaglycerol monolaurate, tetraglycerol monooleate, hexaglycerol monooleate, decaglycerol monooleate, triglycerol dioleate, tetraglycerol dioleate, decaglycerol sesquioleate, tetraglycerol pentaoleate, hexaglycerol pentaoleate, decaglycerol decaoleate, heptaglycerol monolinolate, triglycerol dilinolate, tetraglycerol dilinolate, hexaglycerol dilinolate, tetraglycerol monostearate, hexaglycerol monostearate, decaglycerol monostearate, tetraglycerol tristearate, hexaglycerol tristearate, hexaglycerol sesquisteate, tetraglycerol pentastearate, hexaglycerol pentastearate, decaglycerol decastearate, tetraglycerol monopalmitate, hexaglycerol monopalmitate, decaglycerol monopalmitate, tetraglycerol tripalmitate, hexaglycerol tripalmitate, hexaglycerol sesquipalmitate, tetraglycerol pentapalmitate, hexaglycerol pentapalmitate and decaglycerol decapalmitate, among others.

Preferred polyglycerol fatty acid esters are, for example, tetraglycerol pentastearate [e.g. PS-310 (trademark), Sakamoto Yakuhin Co., Japan], tetraglycerol monostearate [e.g. MS-310 (trademark), Sakamoto Yakuhin Co., Japan], hexaglycerol pentastearate [e.g. PS-500 (trademark), Sakamoto Yakuhin Co., Japan], hexaglycerol sesquisteate [e.g. SS-500 (trademark), Sakamoto Yakuhin Co., Japan] and decaglycerol monostearate.

These polyglycerol fatty acid esters may be used either singly or in the form of a mixture of two or more of them.

The polyglycerol fatty acid ester has a melting point within the range of 40-80 °C, preferably about 40-60 °C.

The polyglycerol fatty acid ester generally has a molecular weight of 200 to 5,000, preferably 300 to 2,000. It has an HLB (hydrophile-lipophile balance) of 1 to 22, preferably 1 to 15 and the dissolution of the active ingredient of the powder is controlled by adjusting the HLB. Thus, when a polyglycerol fatty acid ester having a high HLB value is used, the release and dissolution rate of the active ingredient from the granules increases while, with a polyglycerol fatty acid ester having a low HLB value, the release and dissolution rate of the active ingredient from the granules decreases. For adjustment of HLB, two or more polyglycerol fatty acid esters having dissimilar HLB values can be employed.

The polyglycerol fatty acid ester may be used in combination with a lipid. Usable as the lipid are water-insoluble substances acceptable to the intended use of the granulated preparations. The lipid should preferably have a softening point or melting point of 40 to 120 °C, more preferably about 40 to 90 °C.

As typical examples of the lipid, there may be mentioned hydrogenated oils derived from fats and oils, such as castor oil, cottonseed oil, soybean oil, rapeseed oil, beef tallow, etc.; beeswax, carnauba wax, spermaceti, lecithin, paraffin, microcrystalline wax; fatty acids, such as stearic acid and palmitic acid, and fatty acid salts, such as sodium and potassium salts; fatty alcohols, such as stearyl alcohol and cetyl alcohol; and glycerides. Preferred among these lipids are, for example, hydrogenated cottonseed oil, hardened castor oil, hardened soybean oil, carnauba wax, microcrystalline wax, stearic acid and stearyl alcohol and the like.

The lipid, when employed, is generally used in an amount of not more than 100 parts by weight per 100 parts by weight of the polyglycerol fatty acid ester and the amount thereof can suitably be selected within the range mentioned above.

In the practice of the invention, a granular, preferably spherical, polyglycerol fatty acid ester is used for causing a large amount of the powder to adhere to or be included in the polyglycerol fatty acid ester and for obtaining a granulated preparation corresponding in shape and grain size to the polyglycerol fatty acid ester. When a spherical polyglycerol fatty acid ester is used, the powder can be incorporated in large amounts into the granulated preparations by fluidized-bed granulation, for example in an amount such that the powder accounts for about 80% by weight of the whole granulated preparation and, furthermore, the granulated preparations obtained are relatively high in surface smoothness and spherical with a narrow grain size distribution. In some instances, the powder can amount to more than 80% by weight, for example about 85% by weight, of the whole granulated preparation. When a spherical polyglycerol fatty acid ester is used, the granulated preparations obtained are closer to the true spherical form and these granulated preparations are efficiently provided with a uniform coating, for example an enteric coating. Thus, the granulated preparations according to the invention may be coated ones, preferably enteric coated ones.

The spherical polyglycerol fatty acid ester can be prepared, for example by chilling. The spray chilling is effected by rotating a rotary disk, such as an aluminum disk, and dropping the polyglycerol fatty acid ester in a molten state obtained by heating over the melting point onto the rotating disk. The size of the rotary disk is not critical but is, for example, 5 to 100 cm, preferably about 10 to 20 cm, in diameter. The rate of revolution of the rotary disk and the rate of dropping of the molten polyglycerol fatty acid ester can be determined depending on the desired diameter of the granules and other factors. Generally, the rate of revolution of the rotary disk is 10 to 6,000 revolutions per minute, preferably 900 to 6,000 revolutions per minute, more preferably about 1,000 to 3,000 revolutions per minute. The dropping of the polyglycerol fatty acid ester can be conducted at a constant rate of flow, for example at a rate of 2 to 200 grams per minute, preferably about 5 to 100 grams per minute.

The grain size (grain diameter) of the granular polyglycerol fatty acid ester is not critical but can be selected depending on the desired grain size of the granulated preparations. Generally, it is within the range of 10 to 150 mesh, preferably about 25 to 100 mesh.

The powder to be granulated by using the granular polyglycerol fatty acid ester mentioned above can be selected depending on the intended use of the granulated preparations. Thus, various materials, for example feeds, foods, feed additives and food additives, such as vitamins, minerals and amino acids, pesticides, biocides, other agrochemicals, and antibiotics, chemotherapeutic agents and other medicinals which can be applied to animals including humans. Preferred powders contain at least one pharmacologically active substance, such as a medicinal or at least one agrochemically active substances. More preferred examples of powders are medicinals. When a powder containing or consisting of a pharmacologically active ingredient is used as the powder, the active ingredient can be stably released and dissolved since the above-mentioned polyglycerol fatty acid ester shows no crystal polymorphism. Furthermore, an interaction between said active ingredient and the polyglycerol fatty acid ester is not caused and the activity of the active ingredient can be maintained for a prolonged period of time.

Since, in the practice of the invention, granulation is effected by the fluidized-bed granulation method, the powder can be used irrespective of its melting point. The granular polyglycerol fatty acid ester may contain a portion of the powder composition, preferably a relatively low-melting powder ingredient, prior to fluidization and granulation. When a portion of the powder composition is incorporated into the granular polyglycerol fatty acid ester in advance, the powder ingredient can be incorporated therein in an amount which will not interfere with the granulation of the powder. Preferred powders contain at least one pharmacologically active ingredient. The pharmacologically active ingredient is not limited to any particular species. As is evident from the foregoing, medicinals having a relatively high melting point, medicinals having a relatively low melting point, peptides or proteins, etc. can equally be used.

As the drugs having a relatively higher melting point (e.g. 121 °C or above), there may be mentioned, for example, phenylpropanolamine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, phenylephrine hydrochloride, theophylline, caffeine, procainamide hydrochloride, sulfanilamide, cephalixin, ampicillin, molsidomine, in-

domethacin, sulfisoxazole, sulfadiazine, diazepam, valproic acid, quinidine sulfate, aspirin, 3, 4-dihydro-2,8-diisopropyl-3-thioxo-2H-1,4-benzoxazine-4-acetic acid, delapril hydrochloride, ipriflavone, trepibutone, N-ethyl-N-demethyl-8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiketal, and 2,2'-[(2-aminoethyl)-imino]diethanol bis-(butylcarbamate) dihydrochloride, and cefotiam hexetil hydrochloride.

5 As the drugs with a relatively lower melting point (e.g. about 0-120 °C, preferably about 40-120 °C), there may be mentioned, among others, isosorbide dinitrate, ketoprofen, cyclandelate and idebenone [i.e. 6-(10-hydroxydecyl)-2, 3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone].

As the peptides or proteins, there may be mentioned, for example, insulin, vasopressin, interferons, IL-2, urokinase, aFGF and bFGF.

10 If necessary or where appropriate, the pharmacologically active ingredients mentioned above may be used in combination in the form of a mixture of two or more of them.

Further usable as the powder are, for example, excipients or carriers, such as lactose, corn starch, crystalline cellulose (e.g. Avicel®), powdered sugar and magnesium stearate; binders, such as starch, sucrose, gelatin, gum arabic powder, methylcellulose, carboxymethylcellulose sodium, hydroxy-propyl-15 methylcellulose and polyvinylpyrrolidone; disintegrators, such as carboxymethylcellulose calcium and L-hydroxypropylcellulose (hereinafter sometimes referred to also as L-HPC); coloring agents; corrigents; adsorbents; preservatives; wetting agents; antistatic agents; disintegration retarders; and so on. These powders are preferably used as diluents for the above-mentioned pharmacologically active ingredients.

The proportions of the above-mentioned polyglycerol fatty acid ester and the powder can be selected 20 depending on the grain size desired of the granular preparations, the content of the pharmacologically active ingredient and other factors. Generally, however, the powder is used in an amount of 10 to 1,000 parts by weight, preferably 50 to 500 parts by weight, per 100 parts by weight of the polyglycerol fatty acid ester.

The granulation by heating and fluidizing can be carried out according to the conventional fluidized-bed 25 granulation technique. The heating temperature in this granulation method is within the range of from the vicinity of the melting point of the polyglycerol fatty acid ester, preferably from the melting point thereof, to a temperature lower by 5 °C than said melting point. If the heating temperature is excessively high, the granules of the polyglycerol fatty acid ester tend to fuse together, giving a granulated preparation with a broad grain size distribution. If, conversely, the heating temperature is too low, it is difficult to attain 30 granulation by means of the granular polyglycerol fatty acid ester.

The granulation can be carried out by floating the granular polyglycerol fatty acid ester and the powder for fluidized bed formation and heating under fluidization at an appropriate temperature. Whether the granulation is complete or not can be judged by the presence or absence of powder particles floating in the fluidized bed. After granulation, the granulated preparation is generally cooled under fluidization.

35 When granulation is carried out by such fluidized-bed granulation method, the use of an organic solvent is not required and, therefore, there is no risk of causing air pollution and the working environment can be improved. Furthermore, since the use of water is not required, the granulation method can be applied to a broad range of powders, inclusive of drugs unstable to water. In addition, the manufacturing process is simple and no special apparatus is required, hence the granulation can be conducted efficiently.

40 The granulated preparations of this invention as obtained in the above manner generally occur as fine granules or granules.

When examined under a scanning electron microscope, the granulated preparations according to the invention generally correspond in shape to the polyglycerol fatty acid ester used, apparently with the powder at least partially embedded in the granular polyglycerol fatty acid ester, preferably wholly included 45 or integrated in said ester.

The granulated preparations according to the invention can be used as such, as powders or granulations, or subjected to tableting or some other processing to give tablets, sugar-coated tablets, capsules and so on. The granulated preparations according to the invention are particularly suited for use in manufacturing coated products, in particular enteric coated products.

50 The following examples are further illustrative of the invention but are by no means limitative of the scope thereof.

EXAMPLES

55 Example 1

Tetraglycerol monostearate (500 g; MS-310; Sakamoto Yakuhin Co., Japan) was added to 500 g of tetraglycerol pentastearate (PS-310; Sakamoto Yakuhin Co., Japan), the mixture was heated at 90 °C for

EP 0 455 391 B1

melting, and the molten mixture was dropped onto an aluminum disk (15 cm in diameter) rotating at 2,000 rpm at a rate of 20 grams per minute, whereby polyglycerol fatty acid ester spheres capable of passing through a 42-mesh sieve but incapable of passing through a 60-mesh sieve (hereinafter referred to briefly as "42/60M") were obtained.

5 A 50-g portion of the above 42/60M polyglycerol fatty acid ester mixture and 200 g of lactose were charged into a fluidized-bed granulator (Fuji Sangyo, model FD-3S) and the resultant mixture was heated and fluidized therein at a feed air temperature of 54°C. After confirmation of the disappearance of lactose particles floating in the fluidized bed, the heat source was stopped and the granulation product was cooled. The inlet air temperature mentioned above was sufficient for the polyglycerol fatty acid ester to soften. In
10 the granules obtained, the lactose was adhering to or included in the spherical polyglycerol fatty acid ester. The granulated preparation obtained had the following grain size distribution:

| | | |
|----|--------|-----------------|
| 15 | 12/24M | 1.3% by weight |
| | 24/35M | 84.3% by weight |
| | 35/60M | 5.6% by weight |
| 20 | | |
| | 60/80M | 1.8% by weight |
| 25 | <80M | 7.0% by weight |

Example 2

30 A 60/80M polyglycerol fatty acid ester mixture was prepared in the same manner as in Example 1 except that the rate of disk revolution was adjusted to 3,000 rpm.

Using 50 g of the 60/80M polyglycerol fatty acid ester mixture obtained and 150 g of corn starch, the procedure of Example 1 was followed to give fine granules. The fine granules showed the following grain size distribution:

35

40

| | |
|--------|-----------------|
| 24/32M | 1.9% by weight |
| 32/48M | 84.5% by weight |
| 48/60M | 6.5% by weight |
| 60/80M | 6.5% by weight |
| <80 M | 0.6% by weight |

Example 3

45

Using 300 g of the 60/80M polyglycerol fatty acid ester mixture obtained in Example 2 and 150 g of crystalline cellulose (Avicel, product of Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), the procedure of Example 1 was followed to give granules. The granules showed the following grain size distribution:

50

55

| | |
|--------|-----------------|
| 24/32M | 32.6% by weight |
| 32/48M | 46.0% by weight |
| 48/60M | 10.5% by weight |
| 60/80M | 6.9% by weight |
| <80 M | 4.0% by weight |

Example 4

Using 100 g of the 60/80M polyglycerol fatty acid ester mixture obtained in Example 2 and 500 g of atomizer-ground sucrose, the procedure of Example 1 was followed to give granules. The granules showed the following grain size distribution:

| | |
|--------|-----------------|
| 24/32M | 0.6% by weight |
| 32/48M | 69.8% by weight |
| 48/60M | 27.7% by weight |
| 60/80M | 1.5% by weight |
| <80 M | 0.4% by weight |

Example 5

Using 100 g of the 60/80M polyglycerol fatty acid ester mixture obtained in Example 2, 260 g of corn starch and 40 g of N-ethyl-N-demethyl-8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiketal, the procedure of Example 1 was followed to give fine granules. The fine granules showed the following grain size distribution:

| | |
|--------|-----------------|
| 24/32M | 1.3% by weight |
| 32/42M | 73.0% by weight |
| 42/60M | 20.5% by weight |
| 60/80M | 2.8% by weight |
| <80 | 2.4% by weight |

The drug in the fine granules obtained showed excellent stability.

Example 6

A 32/42M spherical polyglycerol fatty acid ester mixture was prepared in the same manner as in Example 1 except that the rate of disk revolution was adjusted to 1,000 rpm.

Using 100 g of the thus-obtained 32/42M polyglycerol fatty acid ester mixture and 100 g of L-HPC [containing 100 mg of bFGF (recombinant human basic fibroblast growth factor muteine CS23) produced as described in European Patent Specification No. 281822 in Example 1 thereof], the procedure of Example 1 was followed to give granules.

The bFGF in the granules obtained was excellent in stability.

Example 7

Using 50 g of the 60/80M polyglycerol fatty acid ester mixture obtained in Example 2 and 150 g of phenylpropanolamine hydrochloride, the procedure of Example 1 was followed to give fine granules.

The phenylpropanolamine hydrochloride in the fine granules obtained showed excellent stability.

Example 8

Using 50 g of the 60/80M polyglycerol fatty acid ester mixture obtained in Example 2 and 150 g of 2,2'-[(2-aminoethyl)imino]diethanol bis(butylcarbamate) dihydrochloride, the procedure of Example 1 was followed to give fine granules.

In the fine granules obtained, the 2,2'-[(2-aminoethyl)imino]diethanol bis(butylcarbamate) dihydrochloride was excellent in stability.

Example 9

To 498 g of tetraglycerol pentastearate (PS-310, product of Sakamoto Yakuhin Co., Japan) were added 498 g of tetraglycerol monostearate (MS-310, product of Sakamoto Yakuhin Co., Japan) and 4 g of idebenone, namely 6-(10-hydroxydecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone. The mixture was melted

by heating at 90°C and the molten mixture was dropped onto an aluminum disk (15 cm in diameter) rotating at a rate of 3,000 rpm at a feed rate of 20 grams per minute, whereby a drug-containing polyglycerol fatty acid ester composition was obtained in the form of 60/80M spheres.

Using a 80 g portion of the thus-obtained polyglycerol fatty acid ester composition and 220 g of corn starch, the procedure of Example 1 was followed to give fine granules.

In the fine granules obtained, the idebenone was excellent in stability, as shown later herein in Test Example 1.

Comparative Example

Fine granules were produced in the same manner as in Example 9 except that 996 g of stearic acid (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) was used in lieu of the tetraglycerol pentastearate and monostearate.

Test Example 1

The fine granules obtained in Example 9 and the fine granules obtained in Comparative Example were stored at 40°C, 50°C or 60°C for the respective intervals given in Table 1 and then assayed for the drug (idebenone) by high-performance liquid chromatography (HPLC). The results are shown in Table 1. In the table, each value indicates the percent drug residue remaining at the time of assay, the idebenone content of the fine granules immediately after manufacture being taken as 100%.

Table 1

| Storage temperature | Storage period | Residual drug percentage | |
|---------------------|----------------|--------------------------|---------------------|
| | | Example 9 | Comparative example |
| 60°C | 2 weeks | 100.0 | 75.8 |
| | 4 weeks | 100.0 | 57.5 |
| 50°C | 2 weeks | 100.0 | 89.0 |
| | 4 weeks | 100.0 | 81.1 |
| 40°C | 7 weeks | 100.0 | 95.5 |

As is evident from the data shown in Table 1, the fine granules produced by using the polyglycerol fatty acid ester showed high drug stability without drug inactivation as compared with the fine granules obtained by using stearic acid.

Test Example 2

A 200-g portion of the fine granules obtained in Example 5 were coated with 100 g of hydroxypropyl-methylcellulose phthalate (HP-55S, product of Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), an enteric coating material. The enteric fine granules obtained were stored at 40°C and drug dissolution rate measurements were carried out at timed intervals in the following manner.

The dissolution test was performed according to method 2 (paddle method) for dissolution test described in the 11th edition of the Japanese Pharmacopeia at a rate of paddle revolution of 100 rpm. The enteric fine granules were dissolved in 750 ml of 0.1 N hydrochloric acid for 1 hour and then the pH was adjusted to 6.8 by addition of 250 ml of 0.2 M trisodium phosphate. The time of addition of trisodium phosphate was taken as time 0 (zero). Samples were collected at timed intervals and assayed for drug concentration by HPLC. The initial drug content in the enteric fine granules was taken as 100% and the dissolution rate at each assay time was calculated as the percentage of the drug dissolved. The storage periods and dissolution times for the enteric fine granules as well as the results obtained are shown in Table 2.

Table 2

| 5 | Dissolution time (minutes) | | Drug dissolution percentage | | | | |
|----|-------------------------------|----------|-----------------------------|------|------|------|------|
| | | | 0 | 5 | 15 | 30 | 60 |
| | Directly after manufacture | | 0 | 25.6 | 42.1 | 59.0 | 79.6 |
| 10 | Storage period | | | | | | |
| | 40°C | 1 week | 0 | 25.9 | 45.4 | 63.7 | 83.4 |
| 15 | | 2 weeks | 0 | 25.8 | 50.0 | 69.1 | 85.9 |
| | | 4 weeks | 0 | 25.4 | 44.1 | 60.7 | 83.4 |
| | | 12 weeks | 0 | 23.5 | 47.5 | 58.5 | 81.7 |

20 As is evident from the data given in Table 2, the enteric fine granules obtained in accordance with the invention retained their enteric property even after 12 weeks of storage at the acceleration test temperature of 40°C, as demonstrated by the dissolution data at pH 6.8 which were quite the same as those given by the enteric fine granules directly after manufacture.

25 Examples 10-12

Three 60/80M spherical polyglycerol fatty acid ester mixtures were prepared in the same manner as in Example 2 except that the ratio between tetraglycerol monostearate (MS-310, Sakamoto Yakuhin Co., Japan ; HLB=8.4) and tetraglycerol pentastearate (PS-310, Sakamoto Yakuhin Co., Japan; HLB=2.6) was changed to MS-310/ PS-310=500 g/500 g (Example 10), 300 g/700 g (Example 11) or 100 g/900 g (Example 12).

Using 150g of each 60/80M polyglycerol fatty acid ester mixture thus obtained, 390 g of corn starch and 60 g of (±)-7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzoquinon-2-yl)-7-phenylheptanoic acid, the procedure of Example 1 was followed to give three fine granule preparations.

Test Example 3 .

40 The three fine granule preparations obtained in Examples 10-12 were subjected to dissolution testing. The test was performed essentially by method 2 (paddle method) for dissolution test as described in the 11th edition of the Japanese Pharmacopeia at a paddle revolution rate of 100 rpm. Samples were collected at timed intervals and the dissolution percentages were calculated from the filtrate absorbances. The results are shown in Table 3.

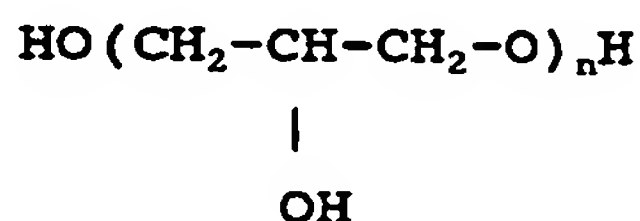
Table 3

| Dissolution time (minutes) | Drug dissolution percentage | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|------|------|------|------|------|------|
| | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 |
| Fine granules | | | | | | | |
| Example 10 | 55.3 | 70.3 | 77.9 | 83.4 | 92.0 | 97.6 | 99.9 |
| Example 11 | 37.0 | 47.2 | 52.6 | 56.6 | 61.5 | 67.5 | 70.3 |
| Example 12 | 33.3 | 36.1 | 41.8 | 44.9 | 50.7 | 55.8 | 57.7 |

As is evident from the above results, the rate of drug dissolution from the fine granules could be adjusted as desired by varying the HLB of the polyglycerol fatty acid ester mixture.

Claims

1. A method of producing granulated preparations which comprises heating and fluidizing a granular polyglycerol fatty acid ester having a melting point of 40 to 80 °C together with a powder.
2. A method according to Claim 1, wherein the polyglycerol fatty acid ester is an ester of polyglycerol of the general formula



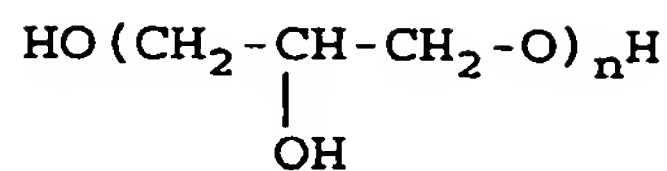
wherein n means the degree of polymerization and is an integer of not less than 2, with a saturated or unsaturated higher fatty acid.

3. A method according to Claim 2, wherein n is 2 to 50.
4. A method according to Claim 2, wherein the fatty acid is a saturated or unsaturated higher fatty acid containing 8 to 40 carbon atoms.
5. A method according to Claim 2, wherein the fatty acid is palmitic acid, stearic acid, oleic acid, linolic acid, linolenic acid, myristic acid, lauric acid, ricinolic acid, caprylic acid, capric acid or behenic acid.
6. A method according to Claim 1, wherein the polyglycerol fatty acid ester is tetraglycerol pentastearate, tetraglycerol monostearate, hexaglycerol pentastearate, hexaglycerol sesquistearate or decaglycerol monostearate.
7. A method according to Claim 1, wherein the polyglycerol fatty acid ester has a melting point of 40 to 60 °C.
8. A method according to Claim 1, wherein the polyglycerol fatty acid ester has a molecular weight of 200 to 5,000.
9. A method according to Claim 1, wherein the polyglycerol fatty acid ester has an HLB (hydrophilelipophile balance) of 1 to 22.

10. A method according to Claim 1, wherein the polyglycerol fatty acid ester is composed of two or more polyglycerol fatty acid ester species differing in HLB.
- 5 11. A method according to Claim 1, wherein the granular polyglycerol fatty acid ester occurs as spherical granules.
12. A method according to Claim 1, wherein the granular polyglycerol fatty acid ester has a grain size of 10 to 150 mesh.
- 10 13. A method according to Claim 1, wherein the granulated preparation contains a lipid.
14. A method according to Claim 1, wherein the powder contains at least one member of the class consisting of feeds, feed additives, foods, food additives, agrochemicals, drugs or medicinal substances, excipients or carriers, binders, disintegrators, coloring agents, corrigents or flavouring agents, 15 adsorbents, preservatives, wetting agents, antistatic agents and disintegration retarders.
15. A method according to Claim 1, wherein the powder contains at least one pharmacologically active ingredient.
- 20 16. A method according to Claim 1, wherein the powder is a pharmacologically active ingredient.
17. A method according to Claim 15 or 16, wherein the pharmacologically active ingredient is a drug.
18. A method according to Claim 1, wherein the ratio between the polyglycerol fatty acid ester and the 25 powder is 100 parts by weight of polyglycerol fatty acid ester to 10-1,000 parts by weight of powder.
19. A method according to Claim 1, wherein the granulated preparation occurs as spherical granules.
20. A method according to Claim 1, wherein the granulated preparation is coated.
- 30 21. A method according to Claim 19, wherein said granulated preparation is enteric-coated.
22. A method according to Claim 1, in which said granular polyglycerol fatty acid ester and said powder are floated to form a fluidized bed, the resulting fluidized mixture is heated at a temperature in the 35 vicinity of the melting point of said polyglycerol fatty acid ester to achieve granulation and the granulation product is then cooled.
23. A method of producing granulated preparations as claimed in Claim 22, wherein a polyglycerol fatty acid ester occurring as spherical granules is used.
- 40 24. A method of producing granulated preparations as claimed in Claim 23, wherein the spherical polyglycerol fatty acid ester is prepared by rotating a rotary disk and dropping the polyglycerol fatty acid ester in a molten state onto said surface of the rotating disk.
- 45 25. A method of producing granulated preparations as claimed in Claim 22, wherein the heating temperature is within the range of from the melting point of the polyglycerol fatty acid ester to a temperature lower by 5 °C than said melting point.

Patentansprüche

- 50 1. Verfahren zur Herstellung granulierter Zubereitungen, das das Erhitzen und Verflüssigen eines granularen Polyglycerin-Fettsäureesters mit einem Schmelzpunkt von 40 bis 80 °C zusammen mit einem Pulver umfaßt.
- 55 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der Polyglycerin-Fettsäureester ein Ester von Polyglycerin der allgemeinen Formel



5

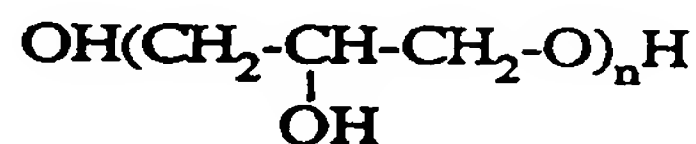
worin n den Polymerisationsgrad bedeutet und eine ganze Zahl von nicht weniger als 2 ist, mit einer gesättigten oder ungesättigten höheren Fettsäure ist.

- 10 3. Verfahren gemäß Anspruch 2, wobei n 2 bis 50 ist.
4. Verfahren gemäß Anspruch 2, wobei die Fettsäure eine gesättigte oder ungesättigte höhere Fettsäure mit 8 bis 40 Kohlenstoffatomen ist.
- 15 5. Verfahren gemäß Anspruch 2, wobei die Fettsäure Palmitinsäure, Stearinsäure, Oleinsäure, Linolsäure, Linolensäure, Myristinsäure, Laurinsäure, Ricinolsäure, Caprylsäure, Caprinsäure oder Behensäure ist.
- 20 6. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der Polyglycerin-Fettsäureester Tetraglycerinpentastearat, Tetraglycerinmonostearat, Hexaglycerinpentastearat, Hexaglycerinsesquistearat oder Decaglycerinmonostearat ist.
7. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der Polyglycerin-Fettsäureester einen Schmelzpunkt von 40 bis 60 °C hat.
- 25 8. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der Polyglycerin-Fettsäureester ein Molekulargewicht von 200 bis 5000 hat.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der Polyglycerin-Fettsäureester einen HLB-Wert (Hydrophil-Lipophil-Wert) von 1 bis 22 hat.
- 30 10. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der Polyglycerin-Fettsäureester aus zwei oder mehr Polyglycerin-Fettsäureesterspezies zusammengesetzt ist, die sich im HLB-Wert voneinander unterscheiden.
- 35 11. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der granuläre Polyglycerin-Fettsäureester in Form von kugelförmigen Körnern auftritt.
12. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der granuläre Polyglycerin-Fettsäureester eine Korngröße von 10 bis 150 mesh hat.
- 40 13. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die granuliert Zubereitung ein Lipid enthält.
- 45 14. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das Pulver wenigstens ein Mitglied aus der Klasse enthält, die aus Futtermitteln, Futtermittelzusätzen, Lebensmitteln, Lebensmittelzusätzen, Agrochemikalien, Medikamenten oder medizinischen Substanzen, Arzneimittelhilfsstoffen oder -trägern, Bindemitteln, Desintegratoren, Färbemitteln, Korrigentien oder Aromastoffen, Adsorbentien, Konservierungsmitteln, Netzmitteln, antistatischen Mitteln und Desintegrationsverzögerern besteht.
- 50 15. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das Pulver wenigstens einen pharmakologisch aktiven Bestandteil enthält.
16. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das Pulver ein pharmakologisch aktiver Bestandteil ist.
17. Verfahren gemäß Anspruch 15 oder 16, wobei der pharmakologisch aktive Bestandteil ein Medikament ist.
- 55 18. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das Verhältnis zwischen dem Polyglycerin-Fettsäureester und dem Pulver 100 Gewichtsteile Polyglycerin-Fettsäureester zu 10-1000 Gewichtsteile Pulver beträgt.

19. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die granulいた Zubereitung in Form von kugelförmigen Körnern vorliegt.
20. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die granulいた Zubereitung überzogen ist.
21. Verfahren gemäß Anspruch 19, wobei die granulいた Zubereitung magensaftresistent überzogen ist.
22. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der granuläre Polyglycerin-Fettsäureester und das Pulver unter Bildung eines Flüssigbetts flötiert werden, das resultierende verflüssigte Gemisch auf eine Temperatur in der Nähe des Schmelzpunkts des Polyglycerin-Fettsäureesters erwärmt wird, um eine Granulierung zu erreichen, und das Granulierungsprodukt dann abgekühlt wird.
23. Verfahren zur Herstellung granulierter Zubereitungen gemäß Anspruch 22, wobei ein Polyglycerin-Fettsäureester verwendet wird, der in Form von kugelförmigen Körnern vorliegt.
24. Verfahren zur Herstellung granulierter Zubereitungen gemäß Anspruch 23, wobei der kugelförmige Polyglycerin-Fettsäureester hergestellt wird, indem man eine rotierende Scheibe dreht und den Polyglycerin-Fettsäureester in geschmolzenem Zustand auf die Oberfläche der rotierenden Scheibe tropfen läßt.
25. Verfahren zur Herstellung granulierter Zubereitungen gemäß Anspruch 22, wobei die Temperatur beim Erwärmen innerhalb des Bereiches vom Schmelzpunkt des Polyglycerin-Fettsäureesters bis zu einer Temperatur 50 °C unterhalb des Schmelzpunkts liegt.

Revendications

1. Procédé de fabrication de préparations granulées comprenant le chauffage et la fluidisation d'un ester d'acide gras et de polyglycérol granulaire ayant un point de fusion compris entre 40 et 80 °C ensemble avec une poudre.
2. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel l'ester d'acide gras et de polyglycérol est un ester d'un polyglycérol répondant à la formule générale



dans laquelle n représente le degré de polymérisation et est un nombre entier au moins égal à 2, et d'un acide gras supérieur saturé ou insaturé.

3. Procédé conforme à la revendication 2 dans lequel n a une valeur comprise entre 2 et 50.
4. Procédé conforme à la revendication 2 dans lequel l'acide gras est un acide gras supérieur saturé ou insaturé comportant de 8 à 40 atomes de carbone.
5. Procédé conforme à la revendication 2 dans lequel l'acide gras est l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide linolénique, l'acide myristique, l'acide laurique, l'acide ricinoléique, l'acide caprylique, l'acide caprique ou l'acide béhénique.
6. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel l'ester d'acide gras et de polyglycérol est le pentastéarate de tétraglycérol, le monostéarate de tétraglycérol, le pentastéarate d'hexaglycérol, le sesquistéarate d'hexaglycérol ou le monostéarate de décaglycérol.
7. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel l'ester d'acide gras et de polyglycérol a un point de fusion compris entre 40 et 60 °C.

EP 0 455 391 B1

8. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel l'ester d'acide gras et de polyglycérol a une masse moléculaire comprise entre 200 et 5 000.
- 5 9. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel l'ester d'acide gras et de polyglycérol a un RHL (rapport hydro-lipophile) compris entre 1 et 22.
10. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel l'ester d'acide gras et de polyglycérol est composé de deux ou plusieurs espèces d'ester d'acide gras et de polyglycérol différant par leur RHL.
- 10 11. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel l'ester d'acide gras et de polyglycérol granulaire se présente sous forme de granulés sphériques.
12. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel les grains de l'ester d'acide gras et de polyglycérol granulaire ont une taille comprise entre 10 et 150 mesh.
- 15 13. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel la préparation granulée contient un lipide.
14. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel la poudre contient au moins un membre du groupe constitué des aliments pour animaux, additifs d'aliments pour animaux, produits alimentaires, additifs
20 de produits alimentaires, produits agrochimiques, médicaments ou substances médicinales, excipients ou véhicules, liants, agents de délitement, agents colorants, correcteurs ou agents aromatisants, adsorbants, conservateurs, agents mouillants, agents antistatiques et des retardateurs de délitement.
15. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel la poudre contient au moins un principe actif
25 pharmaceutique.
16. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel la poudre est un principe actif pharmaceutique.
17. Procédé conforme à la revendication 15 ou 16 dans lequel le principe actif pharmaceutique est un
30 médicament.
18. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel le rapport de l'ester d'acide gras et de polyglycérol à la poudre est de 100 parties en poids de l'ester d'acide gras et de polyglycérol à 10-1000 parties en poids de poudre.
- 35 19. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel la préparation granulée se présente sous forme de granulés sphériques.
20. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel la préparation granulée se présente sous forme
40 enrobée.
21. Procédé conforme à la revendication 19 dans lequel ladite préparation granulée est enrobée de manière à se déliter dans l'intestin.
- 45 22. Procédé conforme à la revendication 1 dans lequel ledit ester d'acide gras et de polyglycérol granulaire et ladite poudre sont mis en suspension sous forme d'un lit fluidisé, le mélange fluidisé obtenu est chauffé à une température voisine à celui du point de fusion dudit ester d'acide gras et de polyglycérol pour effectuer la granulation et le produit de granulation est ensuite refroidi.
- 50 23. Procédé de fabrication de préparations granulées conforme à la revendication 22 dans lequel on utilise un ester d'acide gras et de polyglycérol se présentant sous forme de granulés sphériques.
- 55 24. Procédé de fabrication de préparations granulées conforme à la revendication 23 dans lequel l'ester d'acide gras et de polyglycérol sous forme de granulés sphériques est préparé en mettant en rotation un disque à rotation et en laissant tomber des gouttes de l'ester d'acide gras et de polyglycérol à l'état fondu sur ladite surface du disque en rotation.

EP 0 455 391 B1

25. Procédé de fabrication de préparations granulées conforme à la revendication 22 dans lequel la température de chauffage est comprise entre le point de fusion de l'ester d'acide gras et de polyglycérol et une température de 5 °C inférieure audit point de fusion.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.